

## Brief Explanation for IDS

JP-A-6-87742

This reference is cited in the specification of the present application. The patent family of JP-A-6-87742 includes EP0531219A1 and US5321039.

Although JP-A-6-87742 describes histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists, EP0531219A1 and US5321039 describe histamine H<sub>3</sub> receptor agonists. The applicants believe that scientifically histamine H<sub>3</sub> receptor agonists should be correct. Accordingly, the applicants intend to correct the recitation of JP-A-6-87742 and histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists in the specification as voluntary amendments.

特開平 6-87742

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 3 月 29 日

(51) Int. Cl. <sup>9</sup>	識別記号	F I
A61K 31/415	AAH	9360-4C
	AAE	9360-4C
	ABE	9360-4C
	ABL	9360-4C
	ACD	9360-4C

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 4-264298

(22) 出願日 平成 4 年 (1992) 9 月 7 日

(31) 優先権主張番号 07/754, 914

(32) 優先日 1991 年 9 月 6 日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591100585

ソシエテ シヴィル ビオプロジェ  
フランス国 75003 パリ リュ ドゥ  
フラン-ブルジュワ 30

(71) 出願人 591100596

アンスティチュ ナショナル ドゥ ラ  
サンテ エ ドゥ ラ ルシエルシュ メ  
ディカル  
フランス国 75654 パリ セデックス 1  
3リュ ドゥ トルビアック 101

(74) 代理人 弁理士 越場 隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒスタミン誘導体の医薬への利用と、新規なヒスタミン誘導体と、その医薬

(57) 【要約】

【目的】 中枢神経系に対してヒスタミン受容体 H<sub>1</sub> に拮抗作用を有する化合物の医薬への利用。新規化合物 B、C、D。

【構成】 4-(4(5)-イミダゾリル) プチラミジン (化合物 A)、O-[2-(4)-イミダゾリル]-エチル] イソチオウレア (化合物 C)、S-[2-(4(5)-イミダゾリル)-エチル] イソチオウレア (化合物 E) およびこれらの N-メチル誘導体。

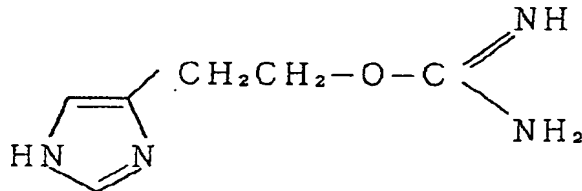
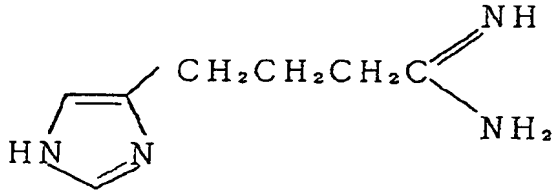
【効果】 偏頭痛剤、催眠剤、麻酔剤、精神安定剤、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、特に抗気管支炎剤、皮膚または目の抗炎症剤または胃の抗潰瘍剤として使用される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記化合物 A ~ F の少なくとも 1 つを含む偏頭痛剤、精神安定剤、催眠薬、麻酔薬、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の炎症剤または胃の抗潰瘍剤：

化合物 A： 4 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) ブチラミジン

## 【化 1】



化合物 D： 化合物 C の N - メチル誘導体

化合物 E： S - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) - エチル ] イソチオウレア

化合物 F： 化合物 E の N - メチル誘導体

(ただし、化合物 E および F を単独で用いる場合には偏頭痛剤のみ)。

【請求項 2】 新規化合物としての化合物 B。

【請求項 3】 新規化合物としての化合物 C。

【請求項 4】 新規化合物としての化合物 D。

【請求項 5】 化合物 B ( 4 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) ブチラミジンの N - メチル誘導体 )、化合物 C ( O - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) - エチル ] イソチオウレア ) および化合物 D ( 化合物 C の N - メチル誘導体 ) を有効量含む催眠薬、麻酔薬、精神安定剤、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の炎症剤または胃の抗潰瘍剤としての医薬。

【請求項 6】 上記化合物の投与量が 0.1 ~ 30mg / kg である請求項 5 に記載の医薬。

【請求項 7】 上記化合物の投与量が 5 または 6 mg から 500 または 600 mg である請求項 6 に記載の医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】 本発明はヒスタミン誘導体の治療への応用と、新規なヒスタミン誘導体と、これらの誘導体の医薬での使用とに関するものである。

## 【 0 0 0 2 】

【従来の技術】 H<sub>3</sub> と呼ばれる第 3 のヒスタミン受容体の存在は 1983 年にアラン (Arrang) 達によって明らかになった (Nature, 1983, 302, 832)。欧州特許第 EP - A - 0, 420, 396 号には、S - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル )

化合物 B： 化合物 A の N - メチル誘導体

化合物 C： O - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) - エチル ] イソチオウレア

## 【化 2】

ル) - エチル ] イソチオウレアと 4 - [ 4 ( 5 ) - imidazolyl ] ブチラミジンとが高い抗 H<sub>3</sub>、ヒスタミン拮抗作用を有するという点と、これらの化合物を用いたアレルギー性疾患および胃腸運動疾患の治療法とが記載されている。理論的には、ヒスタミンの H<sub>3</sub> 受容体の拮抗剤は中枢神経系中での神経伝達物質、例えばヒスタミンの合成および放出を抑制すると考えられているが、H<sub>3</sub> 拮抗剤を中枢神経系で具体的に用いた例はない。これら公知の化合物が血液 - 脳関門を通過するか否かという点および脳で活性であるか否かという点とは不明である。なお、これらの化合物と化学構造が類似した化合物は血液 - 脳関門を通過できないということは知られている。本発明の親出願に当たる特願平 3 - 109707 号の優先日である 1990 年 4 月 13 日以降に公開された欧州特許第 EP - A - 0, 458, 661 号には、S - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) - エチル ] イソチオウレアとその N - メチル誘導体は血液 - 脳関門を十分に通過できるということと、これらの化合物は精神安定剤、眠り薬、睡眠薬、鎮静剤および不安緩解剤として有効な医薬になるということが記載されている。一方、偏頭痛 (migraine) の治療は通常の医薬では効果が悪く、一般には困難であると考えられている。

## 【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は新規なヒスタミン誘導体と、その医薬としての使用法とを提供することにある。

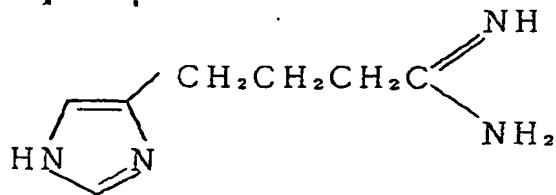
## 【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】 本発明の対象は下記化合物 A ~ F：

化合物 A： 4 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) ブチラミジン

【 0 0 0 5 】

【 化 3 】

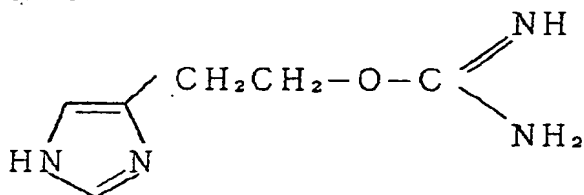


化合物 B : 化合物 A の N - メチル誘導体

化合物 C : O - [ 2 - ( 4 ) - イミダゾリル ] - エチル ] イソチオウレア

【 0 0 0 6 】

【 化 4 】



化合物 D : 化合物 C の N - メチル誘導体

化合物 E : S - [ 2 - ( 4 ( 5 ) - イミダゾリル ) - エチル ] イソチオウレア

化合物 F : 化合物 E の N - メチル誘導体

の少なくとも 1 つを偏頭痛精神安定剤、催眠薬、麻酔薬、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の抗炎症剤または胃の抗潰瘍剤として用いられる医薬への利用（ただし、化合物 E および F を単独で用いる場合には偏頭痛剤のみ）にある。

【 0 0 0 7 】 上記医薬は H ， 周辺拮抗剤としての作用と関連した胃腸（十二指腸を含む）の抗潰瘍特性も有しているが、その効果は主として中枢神経系への鎮静作用に関連している。

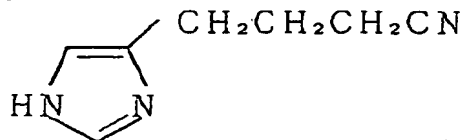
【 0 0 0 8 】 本発明の他の対象は、血液 - 脳関門を通過でき、H ， 受容体に対してヒスタミン拮抗剤として作用し得る医薬の製造に有用な新規な化合物を提供することにある。

【 0 0 0 9 】 本発明の新規化合物は上記化合物 B 、 化合物 C および化合物 D である。

【 0 0 1 0 】 化合物 B （ 4 - [ 4 ( 5 ) - イミダゾリル ] ブチラミジンの N - メチル誘導体）は、【 化 5 】 のニトリルから作ることができる：

【 0 0 1 1 】

【 化 5 】

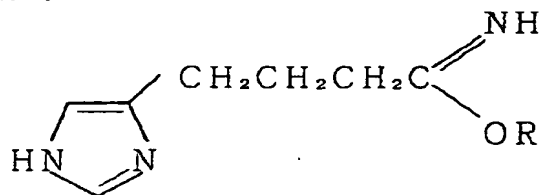


上記ニトリルを強酸の存在下（この強酸はガス状で反応媒体中に導入することができる）の無水状態でアルコー

ル ROH、例えばメタノールまたはエタノールで処理すると下記【 化 6 】 のイミノエーテルが得られる：

【 0 0 1 2 】

【 化 6 】



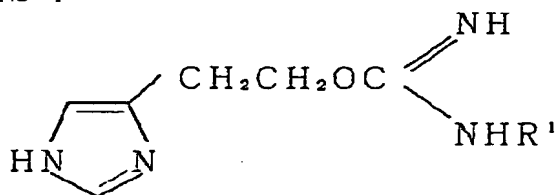
10

（ここで、R はメチル、エチル等を表す）これをメチルアミンで処理すると所望のアミンが得られる。あるいは、上記ニトリルを高温でメチルアンモニウムで処理して、所望のアミンを直接得ることもできる。下記実施例 1 は上記方法の特に好ましい実施例である。

【 0 0 1 3 】 下記の式：

【 0 0 1 4 】

【 化 7 】



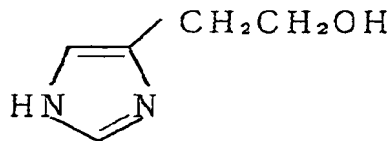
20

の化合物 C または D は、シアナミド（H ， N C N ）またはメチルシアナミド（CH ， - H N C N ）を下記【 化 8 】：

【 0 0 1 5 】

【 化 8 】

30



の化合物：2 - [ 4 ( 5 ) - イミダゾリル ] エタン - 1 - オールと無水の酸性条件下で反応させて作ることができる。下記実施例 2 、 3 は上記方法の特に好ましい実施例である。

【 0 0 1 6 】 本発明の他の対象は、上記化合物 B 、 化合物 C または化合物 D を有効量含む催眠薬、麻酔薬、精神安定剤、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の抗炎症剤または胃の抗潰瘍剤よりなる医薬にある。これらの医薬は上記化合物の活性投与量は 0. 1 ~ 30 mg / kg である。偏頭痛、催眠薬、麻酔薬、精神安定剤、鎮静剤、抗不安剤の場合の通常の適当な形態にした好ましい単位投与量は、化合物 A 、 B 、 C 、 D 、 E または F では 5 または 6 mg から 500 または 600 mg であり、化合物 A または C では 5 または 6 mg から 50 または 60 mg が好ましく、経口投与の場合の化合物 E および F では 0. 3 ~ 3 mg / kg、好ましくは 1 mg / kg であり、血管投与

50

では 0.15~1.25mg/kg、好ましくは 0.5mg/kg であり、経鼻投与では 5~50 mg である。本発明の医薬は、薬学上許容される基剤または賦形剤とともに偏頭痛精神安定剤、催眠薬、麻酔薬、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、皮膚または目の抗炎症剤または胃の抗潰瘍剤として人間に投与することができる。これらの医薬を作る場合には、上記化合物を経口投与、血管投与または局所投与で一般に用いられている基剤または賦形剤と混合する。なお、本発明で定義の化合物には薬学上許容されるこれらの塩が含まれる。以下、本発明の化合物の合成方法を記載する。

## 【 0 0 1 7 】

## 【実施例】

## 実施例 1

N-メチル-4-(4-(5)-イミダゾリル) プチラミジンジトリフルオロ酢酸ハイドレート

絶対エタノール (15ml) に溶かした 3-(4-(5)-イミダゾリル) プロピルニトリル (0.5 g) の溶液に、乾燥した塩酸を 0.5℃ で 2 時間かけて添加し、混合物を冷蔵庫中に 18 時間放置した。その後、溶剤を減圧蒸発させ、得られた固体残差をエタノール/ジエチルエーテルから再結晶させてエチル 3-(4-(5)-イミダゾリル) プロピオンイミデートジ塩酸 (0.94 g) を得た。このエチル 3-(4-(5)-イミダゾリル) プロピオンイミデートジ塩酸 (130mg、0.5 ミリモル) を蒸留直後のエタノール (5 ml) に溶かし、氷塩浴で -5℃ まで冷却し、1 ml のメチルアミンのエタノール溶液 (メチルアミンを 0℃ で 0.5 時間エタノール中にバブリングしたもの) で処理する。この溶液を 0℃ で 2 時間攪拌し、一昼夜冷却する。溶剤を減圧蒸発させて得られる固体残差をクロマシル (Kromasil) カラム C<sub>18</sub> で 1% のメタノールと 0.1% のトリフルオロ酢酸とを含む水を用いて高圧下でクロマトグラフ分離すると油状の生成物が得られる。この生成物を 40℃ で 16 時間真空乾燥する。

<sup>1</sup> H NMR : (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ (ppm) 8.50 (s, 1 H, 1 m-2 H) ; 7.20 (s, 1 H, 1 m-4 (5) H) ; 2.90 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ; 2.80 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>, アミジン) ; 2.54 (t, 2 H, 1 m-CH<sub>2</sub>) ; 2.05 (キント, 2 H, CH<sub>2</sub>)

質量分析結果 : (FAB) : m/e 167 (M+H)<sup>+</sup>  
分析値 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>, 2 CF<sub>3</sub>, CO, H, H<sub>2</sub>O とし  
て) :

計算値 : C 34.96 H 4.40 N 13.59

実験値 : C 35.04 H 4.49 N 13.61

## 【 0 0 1 8 】 実施例 2

O-[2-(4-(5)-イミダゾリル) エチル] イソウレアジ塩酸

塩酸で飽和させたベンゼン (予め分子篩で乾燥させたもの) 中で、4-(5)-(2-ヒドロキシエチル) イミダゾール (0.5g, 4.46 ミリモル) とシアナミド (0.375 g,

8.92 ミリモル) とを加えて 20℃ で攪拌する。4 日後に、反応混合物を 50℃ で乾燥する。2 日後にクロロホルム (20 ml) を加え、50℃ で 1 日間加熱下で攪拌する。濃い塩酸を加えてさらに 7 日間 50℃ で攪拌する。その後、反応混合物を冷却し、溶媒を沈降分離する。残差をエタノール/ジエチルエーテル混合物から再結晶させ、さらにエタノールから再結晶させると標記の化合物 (mp 164~166℃) を得る。

<sup>1</sup> H NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) ; δ (ppm)  
9.06 (s, 1 H, 1 m-2 H) ; 8.72 (s, 4 H, 1 m-NH および イソウレア, NH, NH<sub>2</sub>) ; 7.53 (s, 1 H, 4 (5) H) ; 4.53 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>, -O) ; 3.10 (t, 3 H, 1 m-CH<sub>3</sub>)

質量分析結果 : (FAB) : m/e 155 (M+H)<sup>+</sup>  
分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O, 2 HCl, 0.1 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH とし  
て) :

計算値 : C 32.14 H 5.48 N 24.18 Cl 30.60

実験値 : C 32.24 H 5.24 N 24.33 Cl 30.63

## 【 0 0 1 9 】 実施例 3

N-メチル-O-[2-(4-(5)-イミダゾリル) エチル] イソウレアジトリフルオロ酢酸モノハイドレート

磁気攪拌器と温度計とを備えた三つ首フラスコ中に -3~-10℃ に冷却したシアノゲンブロマイド (5.30 g, 50 ミリモル) のジエチルエーテル溶液 (ナトリウムで乾燥させたもの) を入れ、攪拌しながら窒素雰囲気下でメチルアミンガスをゆっくりとバブリングする。このバブリングは冷却によって温度を -3~-10℃ に維持しつつ 2 時間行う。反応の終点で混合物の pH が約 7 に達した段階でメチルアミンガスの供給を停止する。得られた混合物を濾過し、暗室で低温 (生成物は揮発性であるので、5℃ 以下) で減圧してエーテルを除去すると液体が得られる。この液体をエーテル (5 ml) に溶かし、濾過し、蒸発させる。残差をドライアイスのコールドフィンガーを有する容器中でエーテルから再結晶させると N-メチルシアナミドが得られる。塩酸で飽和させたベンゼン (予めナトリウムで乾燥させたもの) 中に 4-(5)-(2-ヒドロキシエチル) イミダゾール (0.4 g, 3.6 ミリモル) を懸濁させた溶液に、塩酸で飽和させたベンゼン (予めナトリウムで乾燥させたもの) (20 ml) 中に過剰の N-メチルシアナミドを溶かした溶液を 20℃ で加える (煙霧がユニバーサル試薬ペーパーを赤にするまで)。反応混合物を密閉フラスコ中で室温で 15 日間攪拌する。溶媒を除去し、油状残差をクロマシル (Kromasil) カラム C<sub>18</sub> で 0.1% のトリフルオロ酢酸とを含む水を溶離剤として用いて高圧下でクロマトグラフ分離するとシロップ状の生成物が得られる。この生成物を 30℃ で 70 時間真空乾燥する。

<sup>1</sup> H NMR : (D<sub>2</sub>O, 400 MHz, 75℃) ; δ (ppm) 8.

7

8

50 (s, 1H, m-2H) ; 7.33 (s, 1H, 1m-4(5)H) ; 4.56 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.25 (s, 2H, 1mCH<sub>3</sub>) ; 2.85 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>)  
 質量分析結果 : (FAB) : m/e 169 (M+H)

分析値 (C, H, N, O, 2.5 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>Oとして) :

計算値 : C 30.58 H 3.53 N 11.89

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A C F	9360-4 C		
	A C L	9360-4 C		
	A D A	9360-4 C		
C 0 7 D 233/64	1 0 3			
	1 0 5			
(72) 発明者	ジャン シャルル シュワルツ		(72) 発明者	シャロン ロビン ジャネリン
	フランス国 75014 パリ ヴィラ スウ			イギリス国 ハートフォードシャー エー
	ラ 9			エル 6 オーティーディー ウェルウィン
(72) 発明者	モニク ガルバル			キンウッド ブライアリー ウッド エ
	フランス国 75017 パリ ブルバール			ンド (番地なし)
	グヴオン サン シル 26		(72) 発明者	ジャンヌ マリー ルコント
(72) 発明者	ジャン ミシェル アラン			フランス国 75003 パリ リュ デ フ
	フランス国 91190 ジフ シュール イ			ランーブルジョワ 30
	ヴェット レジダンス ドュ シャトー		(72) 発明者	アブデラティフ フキエラ
	ドゥ クルセル 11			フランス国 59480 ラ パッセ (番地なし)